Über Hypernephrom der Niere im Anschluss an einen operierten Fall.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

A. Ruffing
z. Z. prakt. Arzt in Hergisdorf
aus **Mittelbexbach** (Rheinpfalz).

Halle a. S.
Hof-Buch- und Steindruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Professor Dr. **Schmieden.**

Veit.
z. Z. Dekan.

Meiner lieben Schwester Frau Emilie Kuhn
zu Landstuhl gewidmet

vom Verfasser.

Unter Hypernephrom versteht man, wie der Name schon sagt, eine Neubildung, die von Nebennierengewebe ihren Ausgang nimmt. Die Bildung des Wortes Hypernephrom nimmt eine Sonderstellung ein, insofern es sonst Gebrauch ist, die Geschwülste nach einer bestimmten Gewebsart und nicht nach einem Organ zu benennen. In der Nebenniere selbst kommen histologisch so mannigfaltige, teilweise in einander übergehende Bildungen vor, daß es unmöglich ist, diese in ein strenges Schema einzureihen.

Zunächst gibt es nach Borst eine Gruppe von Hyperplasien, welche die typische Struktur des Nebennierengewebes (meist des Gewebes der Rindensubstanz) aufweisen und sich meist als umschriebene kleinere und größere weiche Knoten in Rinden- und Marksubstanz darstellen. Es findet sich in ihnen ein feines, fast nur aus Kapillaren bestehendes Gerüst, welches runde Haufen, gerade oder leicht gewundene Säulen, oder endlich netzartige Stränge von großen polygonalen oder rundlichen fettinfiltrierten Zellen umfaßt. Diese Tumoren sind mit den ähnlichen Wucherungen der Schilddrüse in Parallele gestellt und als Strumae suprarenales bezeichnet worden.

Von diesen typischen Hyperplasien gibt es Übergänge zu Geschwülsten, welche größere Abweichungen von dem normalen Bau der Nebenniere zeigen, indem nicht nur die einzelnen Zellballen und Cylinder an Volumen zunehmen, sondern auch die einzelnen Zellen größer werden, sich gelegentlich zu langen Formen entwickeln. Ferner treten nicht nur solide Zellstränge, sondern auch solche mit einer

zentralen Lichtung auf, sodaß an Drüsen erinnernde Formen entstehen. Diese Bildungen kommen auch in normaler Nebenniere vor, aber doch so selten und ausnahmsweise, daß man nicht umhin kann, Tumoren mit derartiger atypischer Struktur aus der vorher beschriebenen Gruppe auszuscheiden. Später hat sich dafür der Name Adenom eingebürgert.

Außer diesen eben beschriebenen typischen und atypischen mehr gutartigen Geschwülsten der Nebenniere gibt es auch sehr maligne, vom normalen Typus noch mehr abweichende Bildungen, die sich in die Umgebung ausbreiten können. Diese Tumoren stellen sich dar als lappige Geschwülste, die in den älteren Partien zerfallen sind, von haemorrhagischer Beschaffenheit und butterartigem Aussehen. Mikroskopisch setzen sie sich aus vielgestaltigen, gelegentlich auch zu Riesenformen entwickelten Zellen zusammen, deren Anordnung und Beziehung zum mehr oder ganz gering entwickelten Stroma bald carcinomartig ist, bald zellenreichen Sarkomen entspricht, und dementsprechend werden die fraglichen Geschwülste auch als Carcinome oder Sarkome bezeichnet. Da die Entwicklungsgeschichte der Nebenniere ihrer definitiven Aufklärung harrt, und andererseits die aus Nebennierengewebe entstehenden Neubildungen den größten Wechsel in der Struktur erkennen lassen, sodaß je nach dem Standpunkt, den der Beobachter einnimmt, die Bezeichnung Adenom oder Carcinom oder Sarkom gerechtfertigt erscheint, war es am Platze, die fragliche Neubildung mit einem indifferenten allgemeinen Namen (hyperplastische typische oder atypische, beningne oder maligne Tumoren) zu bezeichnen. Diesem Streben nach einer verallgemeinernden Bezeichnung ist auch der Name Hypernephrom zu verdanken, der jetzt allgemein gebräuchlich ist.

Da nun an einer Reihe von Stellen im Körper Nebennierengewebe verlagert ist (die sogen. versprengten Nebennierenkeime) wie besonders in der Niere, und andererseits häufig dort Geschwülste vom Charakter der Nebenniere auftreten, so nahm Grawitz an, daß diese Geschwülste ent-

wicklungsgeschichtlich mit den versprengten Keimen der Nebenniere zusammenhängen. Er beschrieb zuerst 1883 eine Reihe von derartigen Geschwülsten und nahm sie als aus Nebennierenkeimen entstanden an:

1. „Wegen der Lage der Geschwülste dicht unter der Kapsel, wo die versprengten Nebennierenkeime am häufigsten vorkommen,

2. wegen der Beschaffenheit der Zellen, die von denen der Niere abweichen,

3. wegen des Fettgehaltes der Zellen, wie er in den Epithelien nicht vorkommt, — ein ganz regelmäßiger Befund,

4. wegen des Vorhandenseins einer deutlichen bindegewebigen Geschwulstkapsel, welche die Grenze zwischen Neubildung und Niere bildet,

5. wegen der Ähnlichkeit der Beziehungen der Zellen zum Stroma".

Von solchen abgesprengten Nebennierenkeimen können nach Borst typische und atypische, gute und bösartige Geschwülste ausgehen, die sich im allgemeinen analog den besprochenen Tumoren der Nebenniere selbst verhalten. Bezüglich der Benennung der aus versprengten Nebennierenkeimen entstandenen Geschwülste herrschen die gleichen Meinungsverschiedenheiten, wie bezüglich der analogen Tumoren der Nebenniere selbst. Sie bilden weiche, fettige, braungelbe, Blutgefäß-reiche Geschwülste, welche gewöhnlich aus einer Anzahl von Knoten bestehen. Durch Blutungen und deren Metamorphosen können die einzelnen Knoten ein farbenreiches Bild aufweisen. Sehr ausgedehnt sind besonders in den bösartigen Formen die Nekrosen und Erweichungen, durch welche oft große Bezirke völligen Verfall erleiden, sodaß sich mit fettigem Detritus erfüllte Hohlräume (Pseudocysten) bilden. Eine bindegewebige Kapsel gehört zu den Charakteristiken dieser Geschwülste, ein Teil davon wird von der Nierenkapsel gebildet, der andere gehört der Geschwulst schon von Anfang an zu und besorgt die Abgrenzung gegen das Nierenparenchym.

Mikroskopisch zeigen die einzelnen Formen wesentliche Verschiedenheiten. Die kleinen, gutartigen, fast bedeutungslosen Neubildungen sind durchaus konform dem Rindengewebe der normalen Nebenniere gebaut. Eine weitere Gruppe entfernt sich vom Typus des Mutterbodens. Auch das sind noch teilweise gutartige aber bereits umfangreichere knotige Geschwülste, in welchen die charakteristischen Fett- und Glykogen-haltigen Zellen zu unregelmäßigen Haufen und sich vielfach kreuzenden Strängen zusammengefügt sind, sodaß nur mehr eine entfernte Ähnlichkeit mit den Bildern der einzelnen Zonen der normalen Nebenniere besteht; dabei sind die einzelnen Zellstränge reicher an Zellen, und letztere weichen in der Größe von den normalen Nebennierenrindenzellen wesentlich ab, sodaß mehrkörnige, oft äußerst unregelmäßig gestaltete, mit unregelmäßigen, unförmigen Kernen versehene, oft auch Riesenzellen-artige Formen zur Beobachtung kommen. Glykogen findet sich in diesen Formen sowohl innerhalb der Parenchymzellen, des Stromas, und der Blutgefäße reichlich.

Die malignen Formen zeigen teilweise den zuletzt geschilderten Bau, teilweise ein alveoläres, carcinomartiges oder durch übermäßige Zellwucherungen rein sarkomatöses Gefüge.

Für viele suprarenale Tumoren der Niere sind drüsenartige Formationen und auch Cysten beschrieben worden. So weit es sich hier nur um Bildungen von Hohlräumen durch zentralen Verfall von Zellen handelt oder um ein Auseinandertreiben ursprünglich solider Formen durch ergossenes Blut, mögen diese Dinge für die Frage der Auffassung der betreffenden Tumoren als suprarenale ohne Bedeutung sein. Von größter Wichtigkeit sind aber Befunde von echten Drüsenlumina und richtigen epithelialen Cysten. Hier ist die Frage aufgeworfen worden, ob angesichts derartiger Struktur an der Diagnose Nebennierengeschwulst festgehalten werden soll. Andererseits hat man vereinzelt sowohl im embryonalen als fertigen Nebennierengewebe

selbst derartige Drüsenbildungen vorgefunden, woraus man schließen könnte, daß der Befund solcher Dinge in Tumoren, die aus versprengten Nebennierenkeimen kommen, nicht befremden dürfe. Dieser Befund ist jedoch ein so vereinzelter, daß man bei Geschwülsten mit reichlichen drüsigen und cystischen Bildungen im Zweifel sein muß über ihre Zugehörigkeit zur Klasse der suprarenalen Tumoren. Eine ähnliche Stellung nehmen Nierengeschwülste ein, welche in die Gruppe der Endotheliome bezw. Peritheliome gehören. Sie sind weiche, blutreiche, schwammige Geschwülste aus wirr durcheinander geschlungenen, vielfach sich kreuzenden Kapillaren aufgebaut. Man muß daher annehmen, daß in der Niere Adenome, Adenocarcinome und Endotheliome vorkommen, wobei die beiden Geschwulstformen gelegentlich in ihrem mikroskopischen Bild derartig ähnlich sein können, daß ein sicheres Urteil oft schwer ist.

Als wahrscheinlich suprarenaler Herkunft kann man nach Borst die Geschwülste bezeichnen:

1. „Bei denen noch ein direkter Zusammenhang mit versprengtem nicht geschwulstig verändertem Nebennierengewebe oder mit der ganz oder teilweise unter die Nierenkapsel verlagerten Nebenniere offenbar ist,

2. nach Analogie die, welche in ihrem Bau mit den typischen und atypischen Neoplasmen der Nebenniere selbst vollkommen übereinstimmen,

3. drüsige, papilläre Formationen sind vorsichtig zu beurteilen."

In der Tat vertreten noch einige Autoren im Gegensatz zu Grawitz den Standpunkt, daß die Grawitzschen Tumoren histologisch nichts mit den Nebennierentumoren zu tun haben und primäre Tumoren der Niere darstellen (Glynn, Stoerk, Wilson). Es sprechen dafür nach Stoerk eine Reihe von Tatsachen:

1. „Die Nebennierenkeime sitzen in der Niere meist am oberen Pol, wo Hypernephrome selten beschrieben werden,

2. das äußerst seltene Vorhandensein von adenomatösen Gebilden in der Nebenniere — im Gegensatz zu dem fast regelmäßigen Nachweis von drüsigen und cystischen Elementen in den Geschwülsten der Niere,

3. die im großen und ganzen wahllose Anordnung der Zellen, nur selten geregelter Typus,

4. die Nebenniere ist in erster Linie selbst eine Ablagerungsstelle versprengter Nebennierenkeime, und trotzdem bringt die Kasuistik nur immer von neuem Geschwülste der Niere."

Stoerk bringt die Entstehung der Grawitz'schen Tumoren mit Schrumpfungsvorgängen in der Niere selbst zusammen und behauptet, daß fast alle perithelialen Geschwülste der Niere sich zu Bildern der Hypernephrome entwickeln können. Wilson ist der Ansicht, daß die Hypernephrome ihren Ursprung in der Proliferation der Inseln von restierendem ursprünglich Nieren-erzeugendem Gewebe haben und zwar von dem Gewebe, aus welchem sich die Nierenrinde entwickelt. Unter diesen Inseln versteht er Nierenbläschen, die im Embryonalstadium keinen tubulären Zusammenhang mit dem Nierenbecken gewonnen haben. Er nennt die fraglichen Geschwülste infolgedessen nephromatöse Mesotheliome. Neuhäuser stellt sich in die Mitte zwischen beide entgegengesetzte Ansichten von Grawitz und Stoerk etc. Er bejaht auf der einen Seite den hypernephrogenen Ursprung der Grawitz'schen Tumoren, anderseits faßt er die Hypernephrome als das adetomatöse Übergangsstadium eines carcinomatös werdenden in die Niere verlagerten Nebennierenteiles auf, wodurch er der Stoerk'schen Annahme betreffs der Weiterentwicklung der genannten Geschwülste näher kommt. Eine besondere Stütze enthält die Grawitz'sche Lehre durch die wiederholt konstatierte Tatsache, daß man Nebennierengewebe gleichende Formationen an verschiedenen entfernten Stellen des Körpers (Ligamentum latum, Eierstock, Hoden, Samenstrang etc.) gefunden hat neben dem besonders häufigen Befund unter der Nieren-

kapsel. An diesen Stellen sind echte, z. T. bösartige Geschwülste gefunden worden, welche im mikroskopischen Bau eine frappante Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde zeigen.

Nach Schmorl ist die embryonale Versprengung von Nebennierengewebe in die Nierensubstanz ein Vorkommnis, das in 50% aller Sektionen nachgewiesen werden kann. Infolgedessen ist auch das Vorkommen der Hypernephrome ein sehr häufiges und beträgt 50—80% aller an Nierengeschwulst operierten Fälle. Mit Vorliebe wird das mittlere und höhere Alter betroffen, die Geschwulst kommt jedoch auch im jugendlichen Alter (2. bis 3. Decenium) und auch sogar im Kindesalter vor. Von den Geschlechtern ist das männliche bevorzugt.

Der Sitz der Geschwulst ist in weitaus den meisten Fällen im Mittelstück und im unteren Pol der Niere, ein Umstand, der für die Diagnose günstig ist. Vom Querschnitt der Niere aus betrachtet liegen die palpaplen Geschwülste im allgemeinen über der ganzen Nierenoberfläche bezw. über der Vorderfläche verbreitet und nur selten auf der der Palpation nicht zugänglichen Rückfläche.

Von besonderer Wichtigkeit ist, daß aus Alter und Größe sich kein Schluß ziehen läßt auf die Verbreitung der Geschwulst. Denn die Kasuistik bringt einerseits Fälle, die jahrzehntelang bestanden, wobei vorhandene Symptome vollständig verschwanden und dann später wieder auftraten, andererseits zeigten nachgewiesenermaßen sehr große Tumoren keine metastatische Verbreitung, während kleine schon frühzeitig wegen weit verbreiteter Metastasen unoperabel waren.

Für die weitere Verbreitung der Tumoren stehen nach Israel 5 verschiedene Wege offen:

1. Das Durchwachsen der Kapsel, was bei den Hypernephromen mit ihrer starken bindegewebigen Kapsel nur selten in Erscheinung tritt. Die Unverschieblichkeit des Tumors bei den Atemexkursionen ist das einzigste Symptom dieses Zustandes, da es anzeigt, daß schon eine innige

Verwachsung des Tumors mit der Umgebung stattgefunden hat.

2. Die Verschleppung von Geschwulstzellen in die die Gefäße begleitenden Lymphdrüsen. Diese Art der Propogation ist bei den Hypernephromen eine seltenere als man nach Analogie maligner Tumoren an anderen Organen erwartet,

3. das Hineinwachsen von Geschwulstthromben in die Vena renalis und cava,

4. die Metastasierung auf dem Blutwege in die entfernten Körperteile, besonders die Knochen (Oberschenkel, Schlüsselbein, Rippen, Schienbein, seltener Wirbelsäule und Schädelknochen), aber auch in die Lungen und die Leber ja sogar ins Gehirn. Es ist dies die häufigste Verbreitung von Geschwulstpartikelchen in die feinen Venen und wird besonders dadurch begünstigt, daß oft die Geschwulstzellen die Wand der Gefäße bilden, ohne daß eine Endothelschicht sie vom Blutstrom trennt. Diese Metastasen können unter Umständen primäre Erkrankungen der befallenen Organe vortäuschen bei gleichzeitig nichtdiagnostizierbaren Nierengeschwülsten. Andererseits gibt es auch primäre Knochenerkrankungen, die histologisch den Nebennierentumoren gleichen. Eine seltene Metastase in die Nebenniere derselben Seite hat praktische Bedeutung, insofern sie als einzige Metastase vorkommen und bei der Operation in Erscheinung treten kann.

5. Verbreitung mit dem Harnstrom auf die Harnorgane.

Die Krankheitssymptome der Hypernephrome, bei deren Betrachtung ich im allgemeinen Israel folge, sind in ihrer Häufigkeit und ihrem diagnostischen Wert sehr variabel.

Das am meisten hervorstechendste Symptom ist die Haematurie. Sie tritt in ungefähr 70 % aller Geschwülste als erstes Krankheitszeichen auf, bisweilen wirkt sie auf den Patienten, der sich bis jetzt noch nicht krank gefühlt hat, durch ihr plötzliches Erscheinen alarmierend und ver-

anlaßt ihn, den Arzt aufzusuchen. Die Bedeutung dieses Symptoms muß genügend gewürdigt werden, da manchmal die erste Blutung nach beschriebenen Fällen 6—11 Jahre zurücklag. Es gibt auch Fälle, in denen überhaupt keine Haematurie festgestellt wurde. Zur Kenntnis der Quelle der Blutung ist zunächst das Verhalten des Urins bei der Entleerung zu berücksichtigen: bei Harnröhrenblutungen geht das Blut dem zu entleerenden Urin voraus, bei Blasenblutungen folgt es entweder dem hellen Urin, oder ein von vornherein blutiger bekommt gegen Ende der Miktion ein zunehmend dunklere Färbung, bei Nierenblutungen kommt im allgemeinen ein Unterschied der Färbung während der Dauer der Miktion nicht zur Beobachtung, Blut und Urin werden gleichmäßig gemischt entleert. Wenn Blase und Harnröhre keinen Anhaltspunkt für die Blutung geben, so muß die Quelle im Ureter oder in der Niere liegen. Aufschluß darüber gibt die Cystoskopie. In der Hälfte der Fälle ist die Blutung mit Empfindungen in der kranken Niere verbunden, die durch temporäre Verlegung des Ureters oder durch Spannung des Nierenbeckens infolge Überfüllung mit schnell ergossenem Blut hervorgerufen werden. Diese äußern sich als Koliken oder als mehr oder minder starkes Druckgefühl in der Nierengegend. Als charakteristische Besonderheit im Auftreten der Tumorblutungen gegenüber den Nierenblutungen aus anderen Ursachen kann das regellose, scheinbar launenhafte, oft überraschende Auftreten ohne bekannten äußeren Anlaß und unabhängig von Ruhe und Bewegung gelten. Das Aussehen des Blutharns bietet in den überwiegenden Fällen einen roten Farbton, seltener den von reinem Blut oder einen mehr bräunlichen. Der Blutgehalt nimmt weniger kontinuierlich und allmählich ab, sondern häufiger ist ein plötzlicher Übergang von blutigem zu scheinbar blutfreiem Urin. Als Beimischungen kommen vor teilweise schon ausgelaugte Gerinnsel, ferner Coagula von mehr als 10 cm Länge, welche Ausgüsse des Ureters darstellen. Als pathognomisch sind nach Israel anzusehen:

rötliche, oder schwach gelbliche, oder weiße, bisweilen durchscheinende ganz weiche Gerinnsel von der Größe und Form von Maden oder großen Tripperfäden, manchmal sind sie länger als 2 cm bei einer Breite von 2—$2^1/_2$ mm, stellenweise leicht eingeschnürt, dazu etwas ausgebuchtet. Mikroskopisch bestehen sie aus einer faserigen und körnigen, fibrinösen Grundlage, in welcher zellige Elemente in wechselndem Mengenverhältnis eingelagert sind, nämlich rote und weiße Blutkörperchen, sehr große Fettkörnchenkugeln und große gequollene Epithelien. In makroskopisch blutfreiem Urin findet sich sehr häufig eine ganze Reihe pathologischer Beimengungen: neben roten auch weiße Blutkörperchen, einzelne große entfettete Zellen, abgestoßene Epithelien, teilweise mit polymorphen Formen, seltener hyaline und körnige Zylinder. Letztere sind als Folge von entzündlichen Erscheinungen in dem geschwulstfreien Teil der Niere anzusehen, hervorgerufen: durch veränderte Zirkulationsverhältnisse infolge Verdrängung und Kompression des Nierengewebes durch die Geschwulst, durch Harnstauung, infolge Verengerung des Nierenbeckens und der Kelche, ferner außer durch diese mehr aseptischen Nierenveränderungen als Folge von Infektionen durch eine Cystoskopie oder Blasenkatheterismus oder Ureterkatheterismus. Die im Harn gefundene Eiweißmenge ist abhängig vom Blut und den Eiterkörperchen, ein anderes Mal ein Produkt, der entzündlichen Veränderungen des noch erhaltenen Nierenparenchyms, schließtich ein Transudationsprodukt des in das Nierenbecken hineinwachsenden Tumors. Dieser wechselnde Inhalt des Harns in blutungsfreien Perioden macht es unmöglich, aus dem Harnbefund Schlüsse zu ziehen auf das Vorhandensein eines Tumors. Gleiche chemische und mikroskopische Befunde bieten auch andere Nierenkrankheiten z. B. die chronische haemorrhagische Nephritis und Tuberkulose.

Am meisten sprechen plötzlich ohne äußere Ursache auftretende und bei der nächsten Urinentleerung wieder

verschwindende Blutungen für das Vorhandensein eines Nierentumors, ferner im gewissen Grade die vorhin beschriebenen wurmförmigen Gerinnsel.

Als zweites viel wichtigeres aber seltener festzustellendes Symptom ist der palpatorische Nachweis der Geschwulst zu nennen. Die Fühlbarkeit des Tumors ist von Sitz und Ausdehnung abhängig, und fühlbar sind nur solche in der Regel, welche im unteren Pol bisweilen auch im Mittelstück der Niere ihren Sitz haben. Prominenzen an der Vorderseite und dem convexen Rand sind leichter zu fühlen, als solche, welche an der Hinterfläche sitzen, am leichtesten ist der Tumor feststellbar, wenn er sich in den Abdominalraum entwickelt hat. Für die Lage des Tumors den Eingeweiden gegenüber ist die Aufblähung des Darmes beweisend, ferner die respiratorische Verschiebung der Niere gegen die Nachbarorgane. Bei einem glatten Tumor ungefähr von der Größe der normalen Niere im unteren Pol ist die Verwechselung mit Nierensenkung oder Wanderniere gegeben. Wenn seine Verbindung mit dem Normalabschnitt nicht gefüllt werden kann, so ist bei besonderer Beweglichkeit und Verschieblichkeit in der Frontalebene das Gebilde für eine gesenkte Niere zu halten. Manchmal gestattet dann die Untersuchung in Seitenlage den Übergang der oberen Tumorgrenze in das normale Nierenparenchym der Palpation zugängig zu machen und dadurch die richtige Diagnose zu stellen. Ein anderes Mal wird man dadurch auf die richtige Fährte gelenkt, daß der eine Wanderniere vortäuschende Körper das Gefühl des Ballotements bei Erschütterung der Lendengegend gibt, trotzdem er dieser nicht aufliegt, vielmehr mit seinem hinteren Umfang, gerade wie eine dislociierte Niere vor der Axillarlinie liegt. Dann beweist das Ballotieren, daß er nicht dort endet, wo man seine hintere Grenze fühlt, sondern sich untastbar nach hinten in die Lumbalgegend fortsetzt, daß er demnach, wenn er von der Niere entspringt, ihrem unteren Pol angehören muß. Bei Vorhanden-

sein von Tumoren mit glatter Oberfläche von ovoider Form und elastischer Beschaffenheit kann bei dem Fehlen sonstiger Daten eine Verwechselung mit Hydronephrose oder Echinokokkus stattfinden. Hier kann nur die Probepunktion entscheiden. Für die Palpation der Nierengeschwülste gibt Israel eine besondere Technik an. Nach seinen Erfahrungen liegt die günstigste Lagerung in den meisten zu untersuchenden Fällen in halber Seitenlage auf der gesunden Seite, in der Mitte zwischen Rücken- und Vorderseitenlage, sodaß die Frontalebene des Körpers einen Winkel von 45–50 Grad mit der Tischebene bildet. Die Untersuchung ist eine bimanuelle. Er gibt an, daß er damit Neubildungen von der Größe einer halben Kirsche an festgestellt habe.

Neben den mit Blutungen verbundenen Schmerzen kommen auch solche spontan in blutfreien Perioden vor Sie werden meist als mehr oder minder starkes Druckgefühl in der Nierengegend empfunden und oft durch äußere Anlässe (starke Körperbewegungen, Druck eines Bauchgurts) ausgelöst. Als Ursache dieser Beschwerden werden Drucksteigerungen in der von einer unnachgiebigen Kapsel umschlossenen Niere, akute Kongestionen zu dem gefäßreichen Tumor oder Blutungen innerhalb der Geschwulst angegeben. Diese Schmerzen können in einigen Fällen lange das einzige Symptom darstellen, in weitaus den meisten Fällen fehlen sie jedoch. Sie können zu Verwechselungen mit Nierensteinen und sogar mit recidivierender Blinddarmentzündung Anlaß geben, bis schließlich der Nierentumor entdeckt wird.

Über die Metastasierung der Tumoren die weiter diagnostischen Wert haben kann, ist oben berichtet worden. Es ist nun von Wichtigkeit für die einzuschlagende Therapie zunächst festzustellen, ob der Tumor schon die Nierenkapsel durchbrochen hat und in das benachbarte Gewebe hineingewuchert ist. Durch Prüfung der respiratorischen und manuellen Verschieblichkeit läßt sich erkennen, ob eine Verwachsung mit der Umgebung stattgefunden hat. Dagegen

beweist eine gut erhaltene Verschieblichkeit noch nichts für die Intaktheit der Kapsel. In solchen Fällen ist dann die diagnostische Freilegung der Geschwulst am Platze, um festzustellen, ob der Fall noch operabel ist. Bei den Hypernephromen herrschen im allgemeinen hier günstige Verhältnisse, insofern dieselben die Kapsel selten durchwuchern, im besonderen Gegensatz zum Carcinom. Die Geschwulstthrombose der Vena renalis und der Hohlvene verläuft meist symptomlos und läßt sich meist erst bei der Operation erkennen. Von Gujon ist schließlich auf das Zusammtreffen von malignen Nierentumoren mit Varicocele aufmerksam gemacht worden; sie wird erklärt: einmal durch Druck der Geschwulstmassen auf die Vena spermatica, dann durch Druck der geschwollenen Drüsen auf dieses Gefäß. Indessen tritt sie so ungeordnet auf, daß ihr Vorhandensein diagnostisch nicht zu verwerten ist. Die Geschwulstthrombose der Vena cava wird bisweilen durch Stauungserscheinungen oder frische thrombophlebitische Prozesse in den Beinen bemerkbar. Wenn auch die Hypernephrome hinsichtlich ihrer Malignität und Metastasierung in Manchem eine Sonderstellung einnehmen, so ist es doch geboten, vor einer Operation den Körper besonders an den Prädilektionsstellen, insbesondere dem Knochensystem, nach Metastasen abzusuchen. Vermeintlich rheumatoide Beschwerden, Druckempfindlichkeit am Skelettsystem können in Verbindung mit einer Röntgenaufnahme auf eine Metastase an der betroffenen Stelle hinweisen. Diese Metastasen wurden in letzter Zeit auch häufiger festgestellt und wiederholt als primäre Geschwülste aufgefaßt, sodaß es zur Exstirpation eines Schulterblatts, eines Schlüsselbeins und zu Kniegelenksresektionen kam.

Von einigen Autoren wurden noch weitere unwesentliche diagnostische Kennzeichen angegeben z. B. zuweilen Fiebererscheinungen (durch Nekrosen hervorgerufen), Polyurie, Pigmentierung der Haut, abnorme Entwicklung der Geschlechtsteile.

Die Röntgenuntersuchung ist zur Feststellung eines

Tumors von Wichtigkeit, doch können auch da Verwechselungen von verkalkten Tumorteilen mit Nierensteinen vorkommen.

Wie aus dem Vorstehenden ersichtlich, stehen der frühzeitigen Erkenntnis der bösartigen Hypernephrome, wie sie im allgemeinen zum therapeutischen Dauerfolg Vorbedingung ist, Schwierigkeiten entgegen, insofern als in manchen Fällen warnende Symptome gänzlich fehlen, oder vereinzelt oder spät eintreten. Dieser Umstand ist ja im allgemeinen für die Hypernephrome nicht in dem dringenden Maße von Bedeutung wie für andere maligne Nierengeschwülste, z. B. das Carcinom, das rascher metastasierungsfähig ist besonders in der Kontinuität. Viel schwieriger ist jedoch die Diagnose der Art der Geschwülste selbst. Die Hypernephrome der Niere lassen sich eigentlich nur an der Hand von festgestellten Metastasen mit Sicherheit erkennen, bei gleichzeitigem Hinweis vorhandener Symptome für eine Geschwulst. Der Kliniker wird sich also in der Regel mit der Diagnose maligner Tumor begnügen müssen.

Vielleicht wird es der Zukunft vorbehalten bleiben, die Krankheit auf serologischem Wege festzustellen.

Die Behandlung der Hypernephrome besteht in allen Fällen in der Entfernung der Geschwulst mitsamt der erkrankten Niere und eventueller lokaler Metastasen durch die Nephrektomie. Man operiert unter Berücksichtigung konstitutioneller Kontraindikationen (ausgesprochene Cachexie, Oedeme, Ascites, Herzkrankheiten) in allen Fällen, in denen nicht durch Verwachsung der Geschwulst mit der Umgebung oder durch andere Metastasen im Venensystem (Venenentzündung und -thrombose im Bauch, im Scotum oder in den unteren Extremitäten) der Erfolg ausbleiben muß. Der Erfolg richtet sich aber nicht nach der Größe des Tumors. Was die sonstige Indikation anlangt, so ist auf die Funktion der anderen Niere wenig Rücksicht zu nehmen, abgesehen davon, daß sie nicht gleichartig erkrankt ist. Hierbei kann das Korany'sche Verfahren gute Dienste leisten, indem es durch Gefrierpunktbestimmung des

Blutes die Sufficienz oder Insufficienz der anderen Niere bestimmt; Voraussetzung ist natürlich, daß sich in der zu entfernenden Niere nicht noch viel funktionsfähige Substanz findet. Es ist deshalb eine gesonderte Untersuchung der beiden Nierenurine durch Kryoskopie des durch Ureterenkatheterismus gewonnenen Harnes am Platze. Bei gleichzeitig vorhandenem Diabetes ist die Indikation sehr vorsichtig zu stellen, insofern daran erkrankte Nieren dann erfahrungsgemäß einen funktionellen Ausfall nicht leicht kompensatorisch decken, abgesehen von dem drohenden Coma, Gangrän und Eintritt von Infektionen. Bei Glucosurie, die nach Diät schnell verschwindet, bestehen keine Bedenken gegen die Operation. Degenerationszustände des Herzmuskels verbieten dagegen den Eingriff direkt, besonders mit Rücksicht auf die schädigende Wirkung des Chloroforms auf das Herz und die Nierenepithelien.

Wir haben 2 Wege für die Operation, der eine führt durch die Bauchdecken, das vordere und hintere Peritonealblatt zum Tumor, der andere von der Flanke und dem Rücken durch das retroperitoneale Bindegewebe. Die erste Methode heißt die transperitoneale, die zweite die retroperitoneale. Es ist nun die Frage, welcher von beiden der Vorzug gebührt. Die transperitoneale erscheint von vornherein insofern überlegen, als sie vor Auslösung des Tumors die frühzeitige Freilegung und Unterbindung der Stielgefäße und ferner die Entdeckung einer Geschwulstthrombose der Nierenvene und schließlich eine Erkrankung der regionären Drüsen zu ermöglichen scheint, während dieses Moment bei der extraperitonealen Methode erst für den Schluß aufgespart wird. Dadurch wäre es möglich, relativ frühzeitig die Operation bei entdeckten ungünstigen Verhältnissen abzubrechen, und die absolute Zahl der Dauererfolge würde steigen im Vergleich zur retroperitonealen Methode. In Wirklichkeit sind die Verhältnisse nicht so günstig, und es gelingt in der Praxis auch bei der transperitonealen Methode meist erst im letzten Akte die frag-

lichen Dinge zur Ansicht zu bringen, da es sich meist um recht große Tumoren handelt. Ungünstige Verhältnisse bietet auch bei großen Tumoren die extraperitoneale Methode in Bezug auf Zulänglichmachung des Stielgebietes. Die transperitoneale Methode hat aber gegenüber der anderen den großen Nachteil der größeren Gefährlichkeit, die in dem Shock und der Infektion des Peritoneums liegen, die bei länger dauernden Operationen, insbesondere beim Vorfall von Därmen und Bauchbewegungen infolge mangelhafter Narkose leichter zustande kommen können. Im Gegensatz dazu kommen bei der extraperitonealen Methode nur geringe Verletzungen des Peritoneums vor. Das Luxieren des Tumors ist bei dieser Methode allerdings schwieriger als bei der anderen.

Bei der Ausführung der Operation muß gewissenhaft die Entfernung der Fettkapsel ins Auge gefaßt werden, wo möglich in toto, besonders sind am Hilus alle Reste mit zu entfernen, wo die Lymphgefäße der Niere austreten. Alsdann geht man an die Unterbindung der Gefäße, nach deren Durchtrennung sich der Ureter weit vorziehen läßt. Vor der Unterbindung ist der Beschaffenheit der Vene besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da ihre Thrombosierung durch Geschwulstmassen nicht selten ist; man findet dann ihren Durchmesser vergrößert, ihre Konsistenz fest und ihre Farbe bläulich-weiß. Die Durchtrennung des Ureters muß möglichst weit vom Hilus geschehen, da sich nicht selten Geschwulstmassen aus dem Nierenbecken tief in sein Lumen erstrecken. Nach Entfernung des Tumors ist die Beschaffenheit der Nebenniere zu prüfen, und diese, wenn erkrankt, zu entfernen. Hierauf folgt sorgfältige Nachforschung nach event. erkrankten Lymphdrüsen, welche in der Gegend der Vena renalis und cava zu suchen sind und entfernt werden müssen, wenn es in vollständiger Weise geschehen kann.

Die direkte Mortalität der Operation beträgt nach Israel bei seinen Fällen 18,6 %, nach Küstner 25 %, Heresco 19,33 %, (früher bis 60 %) davon sind wieder 60 %

aller Gestorbenen an parenchymatöser Erkrankung des Herzmuskels 12 bis 48 Stunden nach der Operation gestorben. Gegen früher ist demnach ein erheblicher Fortschritt zu verzeichnen. Derjenige Faktor, der vorzugsweise die Höhe der operativen Mortalität bestimmt, ist die Einwirkung auf das Herz und hat seinen Grund einmal in vorher existierender latenter Erkrankung des Herzens, ferner in der Schädigung eines schon vorher geschwächten (Nierenblutungen) Herzens durch die Narkose. Einige Autoren empfehlen unmittelbar vor der Operation eine Kochsalzinfusion.

Die Fernresultate waren früher sehr wenig ermutigend nach Berichten von Moffit und Anderen. Bei Kindern sind sie besonders schlecht, ganz analog ihrem Verhalten anderen Geschwülsten gegenüber. Nach neueren Angaben sind die allgemeinen Rssultate etwas günstiger. Als Ursache der schlechten Ergebnisse ist der zu spät gewählte Operationstermin anzusehen. Dieser hat seinen Grund einmal in der symptomlosen schleichenden Entwicklung des Tumors, ferner in der mangelhaften diagnostischen Würdigung der frühzeitigen Krankheitszeichen.

Im Nachfolgenden die Krankengeschichte eines Falles aus der chirurgischen Universitätsklinik zu Halle (Professor Dr. Schmieden). J.-No. 1685/1913.

Rudolf N., 27 Jahre alt, Bürogehilfe, aufgenommen 19. X. 1913.

Anamnese: Seit 2 Jahren leidet Pat. mit Unterbrechungen an Beschwerden im Leib: An periodisch (alle 4 bis 6 Wochen) auftretenden Stichen und Druckgefühl unter dem rechten Rippenbogen, im Anschluß daran an Übelkeit und Erbrechen. Die schmerzhaften Stiche treten kolikartig nach schwerer Arbeit, beim Bücken und beim starken Pressen zum Stuhlgang auf, beginnen in der Gegend der Anschwellung, ziehen nach seitwärts und hinten und sind meistens nur von kurzer Dauer gewesen. Das Erbrechen

tritt ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme auf, manchmal bleibt es mehrere Wochen aus. Oft erfolgt es im Anschluß an die Schmerzen, die auch häufig Übelkeit verursachen. Der Pat. ist angeblich niemals gelb gewesen, der Stuhlgang war immer regelmäßig. Am Urin ist dem Pat. nie eine besondere Färbung oder eine Veränderung der Menge aufgefallen. In letzter Zeit trat allmählich eine Abmagerung ein.

Frühere Krankheiten: Diphtherie, Nasenpolypen, Leistenbruch rechts (in England 1909 operiert). Der Vater ist an Arterienverkalkung gestorben, die Mutter und ein Bruder leben.

Pat. war $^1/_2$ Jahr in Kapstadt, $^1/_2$ Jahr in Melburne, ist dort nicht krank gewesen.

Status: Blasser, mäßig gut genährter Mann, Herz ohne krankhaften Befund, auf den Lungen überall Lungenschall bei vesiculärem Atmen.

Am Abdomen findet sich in Nabelhöhe ein runder fast kindskopfgroßer Tumor, der bereits bei äußerer Betrachtung als Vorwölbung über den Bauchdecken sichtbar ist. Er ist leicht beweglich, ziemlich hart, rund und zeigt keine Fluktuation. Bei der Atmung wird er stark auf und ab bewegt. Bei bimanueller Palpation zeigt er Ballotement. Die Perkusion über der Stelle ergibt tympanitischen Schall, bei Aufblähung des Dickdarms verschwindet der Tumor hinter dem geblähten Darm.

22. X. Die Cystoskopie ergibt normalen Befund der Blase, die Indigocarminprobe ist links nach 10 Minuten rechts nach 15 Minuten positiv. Im Urin fehlen Eiweiß und Zucker. Die Menge ist beträchtlich vermehrt (3000 ccm), spezifisches Gewicht 1009.

Diagnose: Maligner Nierentumor.

23. X. Operation. Pantopon - Atropin - Äthernarkose. Professor Dr. Schmieden.

Schnitt entlang dem rechten Rippenbogen in der Richtung nach der Crista ossis ilii. Es findet sich nach

Durchtrennung der Bauchdecken ein Tumor von höckeriger Gestalt in Straußeneigröße, welcher hinter dem Colon gelegen retroperitoneal die Blätter des Mesocolons auseinanderfaltet, das Colon nach vorn drängt. Der Tumor setzt sich nach hinten mit breitem Stiel in die rechte Niere fort. Er ist mit dem Duodenum verwachsen. Er läßt sich vollständig vor die Bauchdecken luxieren. Um die Gefäße des Mesocolons zu schonen, wird oberhalb dieses auf den Tumor eingegangen und derselbe zunächst stumpf, dann mit Hilfe von Ligaturen von seinen Verwachsungen befreit. Das Duodenum wird mobilisiert und dadurch vom Tumor abgedrängt, der Nierenstiel wird zwischen Ligaturen durchschnitten, und dann der Tumor herausgenommen. Der retroperitoneale Raum wird alsdann durch hintere Peritonealnaht geschlossen. Auf dem Nierenstumpf wird wegen der Lymphsekretion ein umwickeltes Drain plaziert und durch die Bauchwunde herausgeleitet.

Der etwa straußeneigroße Tumor liegt am unteren Pol der Niere, die Kapsel des Tumors und die der Niere gehen ohne Grenzen in einander über. Über die ventrale Seite des Tumors zieht der verbreiterte Ureter in einer Ausdehnung von etwa 15 cm; Vena und Arteria renalis liegen etwa 3 cm vom Ureter entfernt. Auf dem Schnitt sind Tumor- und Nierengewebe deutlich von einander abgesetzt. Die Markkegel der Niere sind in der unteren Hälfte der Niere abgeplattet, das Nierenbecken erweitert. Der Tumor ist von buttergelber Farbe mit eingesprengten bräunlichen Partien. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich an einer im allgemeinen normalen Niere in einem Renculus des unteren Pols ein typisches Hypernephrom von der angegebenen Größe, überzogen von stark verdünnter Nierengewebskapsel.

Mikroskopisch ist die Struktur der Gewebsmassen unverkennbar nebennierenartig, die Zellstränge durch meist schmale Gefäße von einander getrennt. Die Zellen selbst sind gewöhnlich, relativ klein mit dichtem Protoplasma und großem chromatinreichem Kern, an anderen Stellen stark

vasculär, hell, grobkörnig, immer fettfrei. Streckenweise sind die Gefäße sehr weit, nirgends besteht eine Ähnlichkeit mit Nierengewebe.

25. X. Drain gelockert, Wunde reaktionslos, leichte Bronchitis.

28. X. Urinmenge 1100 bis 1300—1800 ccm Bronchitis gebessert. Wohlbefinden.

30. X. Fieberanstieg.

31. X. Rechts hinten über dem Mittellappen verschärftes Atmen und Schallverkürzung.

1. XI. Nachmittags bei hoher Temperatur Delirien. Völlig unorientiert. Drain wird unter starkem Zug entfernt. Geringe eitrige Sekretion.

2. XI. Fieberabfall. Amnesie für die Zeit der Delirien.

6. XI. Pat. steht auf.

8. XI. Wunde wird flacher, gute Granulationen.

19. XI. Wunde bis auf linsengroße Öffnung geschlossen.

22. XI. Wunde völlig verheilt. Pat. ist noch schwächlich, wird mit leichten Arbeiten beschäftigt. Körpergewicht 121 Pfund.

4. XII. Gewicht 127 Pfund, frisches Aussehen.

17. XII. Entlassung. Allgemeinbefinden sehr gut, die Wunde ist glatt vernarbt. Es bestehen keine Beschwerden von seiten der Narbe und ihrer Umgebung. Nierenfunktion regelrecht. Kein Eiweiß oder Zucker im Urin.

Betrachten wir nun unseren Fall an der Hand des Vorausgeschickten, so sehen wir, was die anatomisch-pathologische Seite anlangt, einen Tumor von reinem Nebennierencharakter, wie er für die Hypernephrome typisch ist. Was die klinische Seite anlangt, so fällt das vollständige anamnestische Fehlen der Haematurie auf, die in ungefähr 70% aller malignen Geschwülste auftritt, ferner der relativ späte Nachweis des Tumors — 2 Jahre nach Eintritt der ersten Krankheitszeichen. Die kolikartigen Schmerzen bei unserem Fall sind typische gewesen, die öfters damit verbundenen gastrischen Erscheinungen (Übelkeit, Erbrechen)

sind wohl auf Druck des Tumors gegen das Duodenum, mit dem er auch leicht verwachsen war, zurückzuführen. Metastasen waren nicht zu konstatieren, dagegen eine deutliche Abmagerung während der letzten Zeit der Krankheit. Durch die weiteren Feststellungen: Lage des Tumors hinter den Eingeweiden, Vermehrung der Harnmenge, positiven Ausfall der Indigocarminprobe rechts und das gänzliche Fehlen von Darmerscheinungen war die Diagnose maligner Tumor der rechten Niere gesichert. Bei der guten Verschieblichkeit des Tumors gegen die Nachbarschaft und dem Fehlen von Metastasen war die Operation indiziert. In Anbetracht der Größe des Tumors wurde die transperitoneale Operationsmethode eingeschlagen, einmal deshalb weil bei der retroperitonealen die Luxation des Tumors erschwert erschien und ferner weil mit Rücksicht auf den abgegrenzten Befund des Tumors bei der ersteren eine Überimpfung von Geschwulstpartikelchen und sonstigen Keimen in die Bauchhöhle nicht zu erwarten war.

Da der Tumor weder lokale noch Fernmetastasen gesetzt hatte, so ist die Prognose als recht günstig zu bezeichnen.

Literatur.

Aschoff: Pathologische Anatomie 1911.
Askanazy: Berl. Klin. Woch. 1908/35.
Beilby: Centr.-Bl. f. Chir. 1908/1564.
Berg: Centr.-Bl. f. Chir. 1908/1351.
Bierring u. Albert: Centr.-Bl. f. Chir. 1904/1176.
Boboljubow: Centr. f. Chir. 1908/182.
Borst: Lehre von den Geschwülsten.
Burkhardt-Polano: Die Untersuchungsmethoden und Erkrankungen der männl. und weibl. Harnorgane. 1908.
Clairmont: Centr.-Bl. f. Chir. 1903/144.
Frank: Beitr. z. Klin. Chir., Bd. LXVI, Heft 1.
Grawitz: Virchows Archiv. 1883, Bd. 93.
Harttung: Centr.-Bl. f. ges. Chir. 1913. I. 323.
Harttung: Deutsche Zeitschr. f. Chir. 121, S. 560—580 (1913).
Hornborg: Centr.-Bl. f. Chir. 1903/1143.
Israel: Deutsche Med. Woch. 1905, Nr. 44.
Israel: Chirurgische Klinik d. Nierenkrankheiten, XIV 190.
Kostenko: Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. CXII/285.
Kuzmik: Beiträge f. Kl n. Chir., Bd. XLV/185.
Leotta: Centr.-Bl. f. Chir. 1908/1351.
Moffit: Centr.-Bl. f. Chir. 1909/94.
Neu: Zeitschr. f. gyn. kl. Urologie, Bd. II, Heft 6.
Neuhäuser: v. Langenbecks Archiv, Bd. LXXIX, Heft 2.
Pleschner: Zeitschr. f. urolog. Chir. 1913, Bd. 1. Heft 4, S. 309—374.
Ribbert: Geschwulstlehre. 1904.

Schilling: Münchn. Med. Woch. 1906, Nr. 6.
Scudder: Centr.-Bl. f. Chir. 1911/411.
Scyssojew: Centr.-Blatt f. Chir. 1911/1411.
Svain: Centr.-Bl. f. ges. Chir. 1913, III 489.
Svan, Joceleyn: Centr.-Bl. f. ges. Chir. 1913 I 304.
Tedenat: Centr.-Bl. f. Chir. 1908/511.
Tillmanns: Lehrbuch f. Chirurgie. 1904.
Well: Centr.-Bl. f. Chir. 1907/1534.
Wilson: Centr.-Bl. f. ges. Chir. 1913 II 154.
Wilson: Centr.-Bl. f. Chir. 1912/1700.

Lebenslauf.

Am 4. August 1877 wurde ich in Mittelbexbach (Rheinpfalz) geboren. Ich bin katholischer Konfession und bayrischer Staatsangehöriger. Bis Herbst 1887 besuchte ich die Volksschule meines Geburtsorts, alsdann vier Jahre lang die Lateinschule zu Homburg in der Pfalz, im fünften Jahr ging ich auf das Gymnasium zu Zweibrücken über, wo ich Sommer 1896 das Abiturientenexamen bestand. Im gleichen Jahre begann ich das medizinische Studium zu München. Dort studierte ich drei Semester, in Erlangen weitere drei, wo ich 1899 das tentamen physicum bestand und der ersten Hälfte meiner aktiven Militärzeit im Winterhalbjahr 1898/99 genügte. Im Herbst 1899 bezog ich die Universität zu Halle a. S., wo ich nach Unterbrechungen mein Studium beendete und am 8. Januar 1906 das ärztliche Staatsexamen bestand. Am 3. Februar 1906 wurde mir die ärztliche Approbation erteilt. Nachdem ich längere Zeit vertretungsweise ärztlich tätig war, leistete ich vom Oktober 1906 die zweite Hälfte meiner aktiven Dienstpflicht in Saarbrücken ab. Im Frühjahr 1907 trat ich zunächst in die Dienste des Saarbrücker Knappschaftsvereins und im Herbst desselben Jahres in die des Mansfelder Knappschaftsvereins als Assistenzarzt. Im Januar 1908 übernahm ich eine Knappschaftsarztstelle in Helbra (Mansf. Seekreis), im Juli darauf eine solche in Hergisdorf (Mansf. Gebirgskreis), wo ich jetzt noch die ärzliche Praxis ausübe. Das Colloquium bestand ich am 4. Februar 1914.

Während meiner Studienzeit hörte ich bei folgenden Herren Professoren und Dozenten:

in München:

Rückert, Voit, v. Kupffer, Hartwig, v. Lommel, v. Bayer, Mollier;

in Erlangen:

Gerlach, Rosenthal, Wiedemann, Fleischmann, Reeß, Fischer;

in Halle:

v. Weber, † v. Bramann, Nebelthau, † Hitzig, Fehling, Bumm, Schmidt-Rimpler, Ebert, Roux, v. Herff, v. Mering, Harnack, Fränkel.